Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel
(Direktor Prof. Dr. Th. Koller)
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. D. Da Rugna

Die rhesusbedingte Mortalität an der Universitäts-Frauenklinik Basel von 1953—1962

INAUGURAL-DISSERTATION

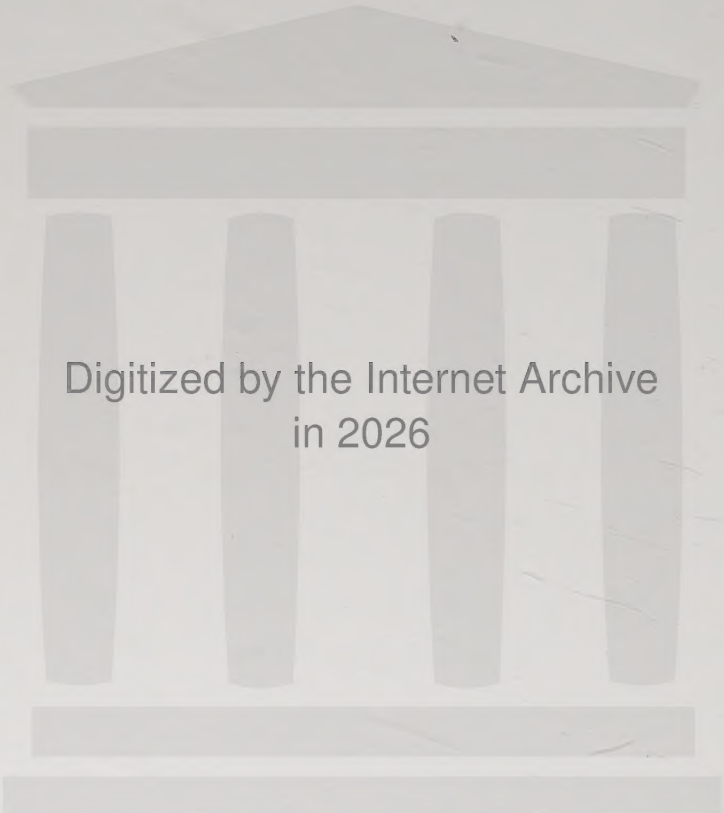
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

FELIX NEUENSCHWANDER

von Baden (Kanton Aargau)

Juris Druck + Verlag Zürich
1966


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0080

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. D. Da Rugna

Die rhesusbedingte Mortalität an der Universitäts-Frauenklinik Basel von 1953—1962

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

FELIX NEUENSCHWANDER

von Baden (Kanton Aargau)

Juris Druck + Verlag Zürich
1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. Th. Koller

Tag der Promotion: 25. Februar 1966

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 5

II. DIE RHESUSFÄLLE DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK BASEL VON 1953–1962 7

A. Materialsammlung 7

B. Allgemeine Übersicht 8

C. Beurteilung der Prognose des Kindes 12

1. Beurteilung der kindlichen Prognose auf Grund der geburtshilflichen Anamnese der Mutter 12

2. Beurteilung der kindlichen Prognose auf Grund des mütterlichen Rh-Antikörpertiters 14

3. Prognose für das Neugeborene auf Grund seiner Blutbefunde unmittelbar nach der Geburt 17

D. KASUISTIK 18

III. DIE FRUCHTWASSERANALYSE 23

IV. SENSIBILISIERUNGSPROPHYLAXE 27

V. ZUSAMMENFASSUNG 29

VI. LITERATURVERZEICHNIS 31

1. EINLEITUNG

Findet man bei einer rhesusnegativen Schwangeren Rh-Antikörper, so stellt sich die Frage, auf Grund welcher Kriterien eine Prognose für das Schicksal des Kindes gestellt werden kann. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der prognostischen Bedeutung der geburtshilflichen Anamnese und des Rh-Antikörpertiters der Mutter. Es wird ferner untersucht, welche Schlüsse sich aus dem Hämoglobinwert, der Erythrocytenzahl und dem Serumbilirubinwert der lebendgeborenen Kinder ergeben.

Als weitere Möglichkeiten zur Beurteilung der kindlichen Gefährdung in utero werden die Fruchtwasseranalyse und die Amnioskopie besprochen. Weiterhin wird noch auf die Versuche eingegangen, welche zur Zeit unternommen werden, um die Sensibilisierung der Mutter im Anschluß an eine rhesusinkompatible Schwangerschaft zu verhindern.

Um die rein zahlenmäßige Bedeutung der Rhesuserkrankung darzustellen, wurde in der Tabelle 1 die Gesamtzahl der im Jahre 1962 an Morbus hämolyticus neonatorum erkrankten bezw. gestorbenen Kinder für die Schweiz und für die Agglomeration Basel ausgerechnet[1].

---

1 Als Grundlage wurden die von *Da Rugna und Neuenschwander* 1965 an der Universitäts-Frauenklinik Basel ermittelten Werte verwendet (7).

TABELLE 1

Häufigkeit des rhesusbedingten Morbus hämolyticus neonatorum (M. h. n.) in der Schweiz und in der Agglomeration Basel im Jahre 1962.

	Schweiz	Agglomerat. Basel 1962 *
1. Gesamtbevölkerung	5 660 000	331 661
2. davon ** Rh +	4 752 702	278 496
Rh −	907 298	53 165
3. Gesamtzahl der geborenen Kinder	105 591	5 613
4. Gesamtzahl der empirisch errechneten Geburten ***, approximativ	104 429	5 551
5. Gesamtzahl der Rh-inkompatiblen Schwangerschaften (= 12 % aller Geburten) ****, approximativ	12 531	666
6. Gesamtzahl der Mütter mit Rh (D)-Antikörpern (= 4 % aller Rh-inkompatiblen Schwangerschaften), approximativ	501	27
7. Gesamtzahl der an M. h. n. erkrankten Kinder (= 0,46 % aller Geburten), approximativ	480	26
8. Gesamtzahl der an M. h. n. gestorbenen Kinder (= 15 % aller an M. h. n. erkrankten Kinder), approximativ	72	4

*) Die Agglomeration Basel umfaßt neben der Stadt Basel die Gemeinden Aesch, Allschwil, Arlesheim, Bettingen, Binningen, Birsfelden, Bottmingen, Dornach, Münchenstein, Muttenz, Oberwil, Pratteln, Reinach, Riehen und Therwil.

**) Diese Zahlen wurden auf Grund der Werte von HOLLAENDER (14) berechnet, welcher in der Bevölkerung von Basel einen Anteil von 16,03 % Rh-negativer Personen fand.

***) In der 10-Jahresperiode 1953–1962 war an der Universitäts-Frauenklinik Basel die Zahl der Geburten um 1,1 % kleiner als die Zahl der geborenen Kinder.

****) Der Bestand an Ehen wird in der Schweiz nur anläßlich von Volkszählungen erfaßt. Die Zahl der Rh-inkompatiblen Ehen konnte daher für das Jahr 1962 nicht berechnet werden.

II. DIE RHESUSFÄLLE DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK BASEL VON 1953–1962

A. Materialsammlung

Die statistischen Untersuchungen beziehen sich auf das geburtshilfliche Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Basel der 10-Jahresperiode 1953–1962. Während dieser Zeitspanne wurden 177 Kinder geboren, deren Mütter Rh-negativ waren und in der Schwangerschaft Rh-Antikörper vom Typ Anti-D aufgewiesen hatten. Aus diesem Kollektiv sind für die nachfolgenden Untersuchungen 7 Fälle ausgeschieden worden: bei 2 Kindern fiel der direkte Coombs-Test negativ aus; bei den restlichen 5 Fällen war der Coombs-Test zwar positiv, doch starben diese Kinder vermutlich an einer anderen Ursache als an der Rhesusschädigung[1].

In der erwähnten 10-Jahresperiode wurde ferner 1 Fall von M. h. n. auf Grund von Antikörpern vom Typ Anti-c gefunden; er wurde hier nicht weiter berücksichtigt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Hämoglobinwerte, Erythrocytenzahlen und Serumbilirubinwerte stammen aus dem Kinder-

---

1 Bei 2 Kindern (J. Nr. 954–56 und J. Nr. 3016–59) fiel der direkte Coombs-Test negativ aus, obwohl im mütterlichen Serum inkomplette Rh-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Es muß angenommen werden, daß in diesen beiden Fällen die Rh-Antikörper die Placentarschranke nicht passieren und somit das Kind auch nicht schädigen konnten.
Bei den 5 vermutlich nicht rhesusbedingt gestorbenen Kindern müssen die folgenden Todesursachen angenommen werden:
a) in 3 Fällen (J. Nr. 834–56, J. Nr. 2024–62 und J. Nr. 3640–62) hyaline Membranen;
b) in 1 Fall (J. Nr. 1094–54) eine vorzeitige Placentarlösung in der 25. Schwangerschaftswoche;
c) in 1 Fall (J. Nr. 1512–62) ein Anoxieschaden des Gehirns. Dieses Kind wies außerdem multiple Mißbildungen auf (Amelie, kongenitale Hydronephrose links, Uterus bicornis).

spital Basel (Vorsteher: Prof. A. Hottinger), wo auch alle erforderlichen Austauschtransfusionen durchgeführt wurden[1]. In der 10-Jahresperiode 1953—1962 sind 143 Kinder mit rhesusbedingtem M. h. n. ausgetauscht worden. Diese entsprechen 0,4 % aller während dieser Zeitspanne geborenen Kinder. Die 143 Kinder erhielten total 159 Austauschtransfusionen.

B. Allgemeine Übersicht

Das Schicksal der ausgewerteten 170 Fällen ist in Tabelle 2 zusammengefaßt.

TABELLE 2

Schicksal von 170 Fällen von M. h. n.

		Lebendgeborene			
		ohne Austauschtransf.		mit Austauschtransf.	
Fälle	Totgeborene	gesund *	gestorben **	gesund	gestorben
170	13	6	8	140	3
100 %	8 %	3 %	5 %	82 %	2 %

*) Bei diesen Fällen waren die Symptome des M. h. n. so wenig ausgeprägt, daß auf eine Austauschtransfusion verzichtet wurde.

**) Diese Kinder starben so kurz nach der Geburt, daß keine Austauschtransfusion mehr ausgeführt werden konnte.

Die rhesusbedingte Mortalität in graviditate, sub partu und post partum bis zum 10. Tag beträgt somit 24 Fälle für die 10-Jahresperiode 1953—1962.

Im gleichen Zeitraum wurden an der Universitäts-Frauenklinik Basel total 37 907 Kinder geboren. Die 24 rhesusbedingten Todesfälle machen demnach 0,06 % aller Geburten aus.

Die Verteilung der Rhesustodesfälle auf die einzelnen Jahre und ihr jeweiliger Anteil an der Gesamtzahl der in graviditate, sub partu und post partum bis zum 10. Tag gestorbenen Kinder ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

1 Ich möchte Herrn Prof. Hottinger an dieser Stelle für die Überlassung der entsprechenden Krankengeschichten bestens danken.

TABELLE 3

Jahresfrequenzen rhesusbedingter Todesfälle

Jahr	Gesamtzahl kindlicher Todesfälle *	Rh-bedingte Todesfälle *	Anteil der Rh-bedingten Todesfälle an der perinatalen Gesamtmortalität
1953	92	7	7,7 %
1954	97	1	1,0 %
1955	80	—	—
1956	89	1	1,1 %
1957	96	—	—
1958	115	4	3,4 %
1959	106	4	3,7 %
1960	109	1	0,9 %
1961	133	4	3,0 %
1962	110	2	1,8 %
1953–1962	1027	24	2,3 %

*) In graviditate, sub partu und post partum bis zum 10. Tag

In der 10-Jahresperiode 1953–1962 waren also im Durchschnitt 2,3 % aller perinatalen Todesfälle rhesusbedingt. Dabei ist der Anteil der an Rhesuserkrankung gestorbenen Kinder in den zweiten 5 Jahren (1958–1962) mit 2,6 % höher als in den ersten 5 Jahren (1953–1957) mit nur 2 %.

Bezogen auf die 170 Fälle mit M. h. n. ergibt sich eine Sterblichkeit von 14 % für die 10-Jahresperiode 1953–1962, wobei die Mortalität für die ersten 5 Jahre 10 %, für die zweiten 5 Jahre 18 % beträgt.

In Tabelle 4 wird die Rhesusmortalität an der Universitäts-Frauenklinik Basel während der Jahre 1943–1951 *(Koller)* (18) mit den entsprechenden Ergebnissen der 10-Jahresperiode 1953–1962 verglichen.

TABELLE 4

Vergleich der Rhesusmortalität an der Universitäts-Frauenklinik Basel von 1943–1951 und von 1953–1962

	1943–1951	1953–1962
Anteil der Rh-bedingten Todesfälle an der Gesamtzahl der Geburten	0,13 %	0,06 %
Anteil der Rh-bedingten Todesfälle an der perinatalen Gesamtmortalität*	5,0 %	2,3 %
Mortalität bezogen auf alle an M. h. n. erkrankten Kinder	50 %	14 %

*) In graviditate, sub partu und post partum bis zum 10. Tag.

Es zeigt sich, daß in den Jahren 1953–1962 die Rh-bedingten Todesfälle sowohl bezogen auf die Gesamtzahl der Geburten wie auch im Vergleich mit der Gesamtzahl der perinatalen Todesfälle gegenüber den Jahren 1943–1951 um über 50 % zurückgegangen sind. Ganz besonders eindrücklich ist der Mortalitätsrückgang der an M. h. n. erkrankten Kinder. Während von 1943–1951 50 % der Rhesusfälle starben, waren es von 1953–1962 nur noch 14 %. Diese Verminderung der Sterblichkeit konnte erreicht werden durch eine häufigere vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung in Fällen mit ungünstiger mütterlicher Anamnese oder hohem Rh-Antikörpertiter sowie durch die routinemäßige Ausführung der Austauschtransfusion bei Kindern mit Rh-bedingtem M. h. n.

In Tabelle 5 wird die Rhesusmortalität der Universitäts-Frauenklinik Basel mit den entsprechenden Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

TABELLE 5

Vergleichende Häufigkeit der rhesusbedingten Mortalität

		Fälle	Totgeborene	Lebendgeborene gestorben	Lebendgeborene überlebend
Dique[1]	1955–1956	125	8	9	108
		100 %	6,4 %	7,2 %	86,4 %
McElin[2]	1952–1960	125	15	12	98
		100 %	12 %	9,6 %	78,4 %
Maroni[3]	1951–1960	172	21	12	139
		100 %	12,2 %	6,9 %	80,9 %
Boggs[4]	1954–1960	236	36	11	189
		100 %	15,3 %	4,7 %	80,0 %
Jacobs[5]	nicht bekannt	220	→ 81 ←		139
		100 %	36,9 %		63,1 %
Sundal[6]	1951–1961	491	31	21	439
		100 %	6,3 %	4,3 %	89,4 %
Goplerud[7]	1959–1961	73	1	13	59
		100 %	1,4 %	17,8 %	80,8 %
eigene Fälle	1953–1962	170	13	11	146
		100 %	7,6 %	6,5 %	85,9 %

1 Brisbane Women's Hospital, Australien (9)

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University Medical School and Evanston Hospital, Chicago (28)

3 Universitäts-Frauenklinik, Zürich (25)

4 Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of the University of Pennsylvania, and Division of Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania Hospital, Philadelphia, Pa. (6)

5 Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor University College of Medicine, Houston, Texas (15)

6 Paediatric Department, University of Bergen, Norwegen (44)

7 Department of Obstetrics and Gynecology, State University of Iowa Medical School (13)

Beim Vergleich der Zahlen muß daran gedacht werden, daß das Krankengut der verschiedenen Autoren nicht gleich bewertet werden kann. So ist z. B. die Prognose der Rhesusfälle an einer Klinik in städtischen Verhältnissen, wo eine große Zahl der Patientinnen schon während der Schwangerschaft regelmäßig poliklinisch überwacht werden kann, besser als an einem Landspital, welches die Mehrzahl der Frauen erst zur Geburt eingewiesen erhält. Auch die Möglichkeit einer legalen Interruptio ist ein Faktor, welcher die Statistik der Rhesusfälle beeinflußt. In einem Staat, in welchem die Unterbrechung einer rhesusinkompatiblen Schwangerschaft bei ungünstiger mütterlicher Anamnese oder hohem Rh-Antikörpertiter möglich ist, werden selbstverständlich weniger rhesusbedingte Todesfälle zu verzeichnen sein als unter Verhältnissen, die eine Interruptio aus diesen Gründen nicht zulassen. In welchem Ausmaß das Untersuchungsmaterial bei den in Tabelle 5 zitierten Autoren durch die oben erwähnten Faktoren beeinflußt wurde, läßt sich zwar aus den einzelnen Veröffentlichungen nicht ersehen, doch muß die Verschiedenheit der Bedingungen bei einem kritischen Vergleich der Zahlen mitberücksichtigt werden.

C. Beurteilung der Prognose des Kindes

1. Beurteilung der kindlichen Prognose auf Grund der geburtshilflichen Anamnese der Mutter

Die Tabelle 6 zeigt den Zusammenhang zwischen der kindlichen Prognose und der geburtshilflichen Anamnese der Mutter. Die Ergebnisse aus Tabelle 6 werden in Tabelle 7 zusammengefaßt.

TABELLE 6

Bedeutung der mütterlichen Anamnese für die Prognose des Kindes

Anamnese	Fälle	Totgeb.	Lebendgeborene mit Austauschtr. gesund	mit Austauschtr. gestorben	ohne Austauschtr. gesund	ohne Austauschtr. gestorben
Totgeburten*	20	5	—	2	12	1
M. h. n., Kinder gestorben	7	1	—	2	4	—
M. h. n., Kinder überlebend	29	2	—	2	25	—
Keine Rh-geschädigten Kinder	114	5	6	2	99	2
	170	13	6	8	140	3

*) Als Ursache konnte nicht in allen Fällen mit Sicherheit eine Rhesusinkompatibilität festgestellt werden.

TABELLE 7

Bedeutung der mütterlichen Anamnese für die Prognose des Kindes: Zusammenfassung der Tabelle 6

Anamnese	Fälle	Jetzige Gravidität Kind gestorben *	Kind gesund **
Totgeburten	20	8 (= 40 %)	12 (= 60 %)
M. h. n., Kinder gestorben	7	3 (= 43 %)	4 (= 57 %)
M. h. n., Kinder überlebend	29	4 (= 14 %)	25 (= 86 %)
Keine Rh- geschädigten Kinder	114	9 (= 8 %)	105 (= 92 %)

*) In graviditate, sub partu und in den ersten 10 Tagen post partum
**) Mit oder ohne Austauschtransfusion

Unter allen Fällen, deren mütterliche Anamnese mit einer Totgeburt belastet ist, ergibt sich in der untersuchten 10-Jahresperiode eine rhesusbedingte Sterblichkeit von 40 %. Waren frühere Kinder an M. h. n. erkrankt und an dessen Folgen gestorben, so beträgt die Mortalität 43 %. In der Gruppe mit überlebter Rhesuserkrankung in der Vorgeschichte resultierten später 14 % rhesusbedingte Todesfälle. Bei unbelasteter Anamnese bezüglich Rhesuserkrankung wird in unserem Untersuchungsgut eine Sterblichkeit infolge M . h. n. von 8 % verzeichnet.

In 6 Fällen waren die in der mütterlichen Anamnese zu findenden Totgeburten mit Sicherheit rhesusbedingt. Von diesen 6 Kindern starben 3 intrauterin und 1 post partum; 2 überlebten nach Austauschtransfusionen. Der Anteil der gestorbenen Kinder beträgt unter diesen Fällen also rund 67 %.

2. Beurteilung der kindlichen Prognose auf Grund des mütterlichen Rh-Antikörpertiters

Die Tabelle 8 zeigt den Zusammenhang zwischen mütterlichem Rh-Antikörpertiter[1] in graviditate und kindlicher Prognose. Die Ergebnisse aus Tabelle 8 werden in Tabelle 9 zusammengefaßt.

---

1 Die Bestimmungen der Rh-Antikörpertiter erfolgten im Kinderspital Basel durch Prof. E. Berger und im Blutspendezentrum Basel (Leiter: Prof. L. Holländer). Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Werte entsprechen dem höchsten im Kinderspital Basel während der Schwangerschaft beobachteten Titer der inkompletten Rh-Antikörper im Serum-Albumin-Test. Als Albumin kam von 1953–55 ein 20 %iges Humanalbumin und anschließend ein 30 %iges Rinderalbumin zur Verwendung. Die Testerythrocyten vom Genotypus OO, CDe/cDE wurden 2mal in Kochsalzlösung gewaschen und anschließend während 2 Stunden bei 37°C mit den entsprechenden Serumverdünnungen im Brutkasten angesetzt.

TABELLE 8

Bedeutung des Rh-Antikörpertiters im mütterlichen Serum für die Prognose des Kindes

Mütterlicher Ak-Titer	Fälle	Totgeb.	Lebendgeborene ohne Austauschtr. gesund	ohne Austauschtr. gestorben	mit Austauschtr. gesund	mit Austauschtr. gestorben
bis 1:8	59	1	4	1	53	—
1:16–1:32	76	4	2	6	63	1
1:64 und mehr	35	8	—	1	24	2
	170	13	6	8	140	3

TABELLE 9

Bedeutung des Rh-Antikörpertiters im mütterlichen Serum für die Prognose des Kindes: Zusammenfassung der Tabelle 8

Mütterlicher Ak-Titer	Fälle	Kind gestorben *	Kind gesund **
bis 1:8	59	2 (= 3 %)	57 (= 97 %)
1:16–1:32	76	11 (= 14 %)	65 (= 86 %)
1:64 und mehr	35	11 (= 31 %)	24 (= 69 %)

*) In graviditate, sub partu und in den ersten 10 Tagen post partum
**) Mit oder ohne Austauschtransfusion

Die statistische Auswertung der gesamten 170 Fälle ergibt bei einem Titer von 1:64 und darüber eine rund 10mal größere Mortalitätsfrequenz als bei einem Titer von 1:8 und weniger. Dennoch kann im Einzelfall auf Grund des Antikörpertiters keine zuverlässige Prognose gestellt werden, da Kinder auch bei niedrigen Titerwerten letal geschädigt sein können. In unserem Untersuchungsgut starben 2 Kinder bei einem mütterlichen Rh-Antikörpertiter von 1:8 und weniger. *Freda* (12) dagegen fand einen «kritischen» Antikörpertiterwert von 1:16, unterhalb welchem alle von ihm beobachteten Kinder überlebten. Er führt daher die

später noch zu besprechende spektrophotometrische Fruchtwasseranalyse nur in Fällen mit einem mütterlichen Rh-Antikörpertiter von 1:16 und mehr durch.

In den Tabellen 10 und 11 ist die prognostische Bedeutung des Rh- Antikörpertiters bei gleichzeitiger Berücksichtigung der geburtshilflichen Anamnese der Mutter untersucht. Dazu wurden die 170 Fälle nach dem Vorschlag von *Tovey und Valaes* (46) in 2 Gruppen unterteilt. In der Tabelle 10 sind alle Kinder aufgenommen, deren Mütter bisher keine rhesuserkrankten Kinder gehabt hatten. Die Tabelle 11 faßt diejenigen Fälle zusammen, bei welchen die mütterliche Anamnese mit rhesusgeschädigten Kindern oder Totgeburten belastet ist.

TABELLE 10

Bedeutung des Rh-Antikörpertiters im mütterlichen Serum, wenn in der Anamnese keine rhesuserkrankten Kinder vorkommen

Mütterlicher Ak-Titer	Fälle	Kind	
		gestorben *	gesund **
bis 1:8	45	1 (= 2 %)	44 (= 98 %)
1:16–1:32	50	3 (= 6 %)	47 (= 94 %)
1:64 und mehr	19	5 (= 26 %)	14 (= 74 %)

*) In graviditate, sub partu und in den ersten 10 Tagen post partum
**) Mit oder ohne Austauschtransfusion

TABELLE 11

Bedeutung des Rh-Antikörpertiters im mütterlichen Serum, wenn in der Anamnese rhesusgeschädigte Kinder oder Totgeburten vorkommen

Mütterlicher Ak-Titer	Fälle	Kind	
		gestorben *	gesund **
bis 1:8	14	1 (= 7 %)	13 (= 93 %)
1:16–1:32	26	8 (= 31 %)	18 (= 69 %)
1:64 und mehr	16	6 (= 37 %)	10 (= 63 %)

*) In graviditate, sub partu und in den ersten 10 Tagen post partum
**) Mit oder ohne Austauschtransfusion

Finden sich in der mütterlichen Anamnese rhesusgeschädigte Kinder oder Totgeburten, so ist der Anteil der gestorbenen Kinder bei einem Titer von 1:8 3mal, bei einem Titer von 1:16—1:32 5mal und bei einem Titer von 1:64 und mehr 1,4mal größer als bei einer Vorgeschichte ohne rhesuserkrankte Kinder. Ist die Anamnese der Mutter frei von Rhesuserkrankung, so ergibt sich bei einem Titer von 1:16—1:32 eine rund 4mal kleinere Mortalität als bei einem Titer von 1:64 und mehr. Dagegen erreicht bei einer belasteten Anamnese die Sterblichkeit bereits bei einem Titer von 1:16—1:32 praktisch die Höhe derjenigen, welche bei einem Titer von 1:64 und darüber beobachtet wird.

3. Prognose für das Neugeborene auf Grund seiner Blutbefunde unmittelbar nach der Geburt

In den Tabellen 12, 13 und 14 wird geprüft, ob sich aus dem Hämoglobingehalt, der Erythrocytenzahl und dem Serumbilirubinwert des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt prognostische Schlüße ziehen lassen.

TABELLE 12

Prognose des Neugeborenen auf Grund des Hämoglobingehaltes

Hb-Gehalt beim Neugeborenen	Fälle	Kind pp. gestorben	Kind gesund		
über 15 g%	120	—	120 (= 100%)	mit Transf.	115
				ohne Transf.	5
unter 15 g%	27	2 (= 7%)	25 (= 93%)	mit Transf.	25
				ohne Transf.	0

TABELLE 13

Prognose des Neugeborenen auf Grund der Erythrocytenzahl

Erythrocyten beim Neugeborenen	Fälle	Kind pp. gestorben	Kind gesund		
über 5 Mio./mm³	76	—	76 (= 100%)	mit Transf.	71
				ohne Transf.	5
unter 5 Mio./mm³	71	2 (= 3%)	69 (= 97%)	mit Transf.	69
				ohne Transf.	0

Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl wurden bei 147 Neugeborenen bestimmt. Wie aus den Tabellen 12 und 13 zu ersehen ist, treten kindliche Todesfälle nur bei Hämoglobinwerten unter 15 g% bezw. bei Erythrocytenzahlen von weniger als 5 Mio./mm³ auf. Da jedoch die Blutbefunde von 9 der insgesamt 11 in unserem Krankengut unmittelbar post partum gestorbenen Kinder nicht bekannt sind, läßt sich die stärkere Gefährdung anämischer Neugeborener aus unseren Ergebnissen nicht eindeutig beweisen.

TABELLE 14

Prognose des Neugeborenen auf Grund des Serumbilirubins

Serumbilirubin beim Neugeborenen	Fälle	Kind pp. gestorben	Kind gesund		
unter 10 mg%	105	2 (= 2 %)	103 (= 98 %)	mit Transf.	100
				ohne Transf.	3
über 10 mg%	31	—	31 (= 100 %)	mit Transf.	31
				ohne Transf.	0

Eine Beziehung zwischen Serumbilirubinwert und kindlicher Gefährdung läßt sich aus den obigen Resultaten nicht erkennen. Dies ist auch zu erwarten, da das beim M. h. n. anfallende nichtkonjugierte Bilirubin während der Schwangerschaft größtenteils durch die Placenta in den mütterlichen Kreislauf ausgeschieden wird. Der Serumbilirubingehalt des Kindes bei der Geburt ist demnach kein Maßstab für die Schwere der hämolytischen Erkrankung, sondern lediglich ein Index für die Ausscheidungstätigkeit der Placenta (31).

D. Kasuistik

1. Totes Kind bei ungünstiger mütterlicher Anamnese

Wie aus den Tabellen 6 und 7 hervorgeht, ist die Gefährdung des Kindes am größten, wenn in der mütterlichen Anamnese

Totgeburten oder an M. h. n. gestorbene Kinder vorkommen. Die Fälle Nr. 1 und Nr. 2 sind Beispiele, welche diese Erfahrung bestätigen.

Fall Nr. 1 (J. Nr. 2276–61)

32jährige IV-Para. *Anamnese: 1957* gesundes, Rh-positives Kind. 1958 intrauteriner Fruchttod bei Hydrops foetus. 1959 intrauteriner Fruchttod bei Hydrops foetus. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 23. und 24. Schwangerschaftswoche (SSW) 1:32, 30. SSW 1:16. Geburt nach Einleitung in der 31. SSW. Kind (♂, 1930 g, 41 cm) intrauterin gestorben, mazeriert. Sektionsbefund: Starke Oedeme der Extremitäten und der Bauchdecken. Allgemeine starke Oligämie. Atelektasen und Oedem der Lungen. Placenta mit hydropischer Verquellung der Zotten.

Fall Nr. 2 (J. Nr. 678–62)

26jährige V-Para. *Anamnese:* 1955 Sectio caesarea nach erfolglosem Forcepsversuch, Kind 1½ Stunden post partum wahrscheinlich an Asphyxie gestorben. 1955 Abort Mens IV. 1958 und 1959 je 1 Rh- positives Kind mit positivem direktem Coombs-Test; beide Kinder nach Austauschtransfusionen gesund. 1961 Sectio caesarea in der 38. SSW wegen absinkenden Herztönen; Kind 2 Stunden post partum an Hydrops foetus und Ikterus gravis gestorben. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 29. und 30. SSW 1:16. Geburt nach Einleitung in der 30. SSW. Kind (♀, 2350 g, 41 cm) 20 Minuten post partum an Hydrops foetus gestorben. Hydrops placentae: Placenta 4000 g.

2. Überlebendes Kind bei ungünstiger mütterlicher Anamnese

Wie die folgenden 2 Fälle zeigen, können aber auch dann noch überlebende Kinder geboren werden, wenn die mütterliche Anamnese bereits mit mehreren intrauterin abgestorbenen Kindern belastet ist.

Fall Nr. 3 (J. Nr. 1563–56)

40jährige VII-Para. *Anamnese:* 1940 und 1941 je 1 gesundes Kind. 1943 normale Geburt, Kind 1 Stunde post partum gestorben (Ursache unbekannt). 1944 und 1946 je 1 Totgeburt (Todesursache nicht bekannt). 1952 Zwillingsgeburt: 1 Kind nach Austauschtransfusion gesund, 1 Kind totgeboren. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 23. SSW 1:4, 26. und 36. SSW 1:32. Spontangeburt in der 36. SSW. Kind (♂, 3280 g, 49 cm) lebens-

frisch, Hämoglobin 20,0 g%, Erythrocyten 5,25 Mio./mm³, Serumbilirubin 6,26 mg%; nach 1 Austauschtransfusion gesund.

Fall Nr. 4 (J. Nr. 2961–56)

36jährige VIII-Para. *Anamnese:* 1943, 1944 und 1945 je 1 gesundes Kind. 1946 Abort Mens II. 1948 gesundes Kind. 1951 normale Geburt, Kind 3 Stunden post partum gestorben (Ursache unbekannt). 1953 intrauteriner Fruchttod am Termin (Ursache unbekannt). 1954 Abort Mens II. 1955 intrauteriner Fruchttod bei Hydrops foetus und Ikterus gravis. Rh-Antikörpertiter bei der Mutter 1:16. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 22. und 26. SSW 1:32, 36. SSW 1:128. Geburt nach Einleitung in der 37. SSW. Kind (♂, 3510 g, 51,5 cm) lebensfrisch, Hämoglobin über 21,6 g%, Erythrocyten 5,38 Mio./mm³, Serumbilirubin 3,08 mg%; nach 1 Austauschtransfusion gesund.

3. Totes Kind bei hohem Rh-Antikörpertiter im mütterlichen Serum

Bei einem Rh-Antikörpertiter von 1:64 und darüber ist nach den Ergebnissen aus den Tabellen 8 und 9 in rund einem Drittel der Fälle mit einem toten Kind zu rechnen. Die Fälle Nr. 5 und Nr. 6 sind zwei typische Beispiele von Rhesusschwangerschaften, bei welchen es bei einem hohen Rh-Antikörpertiter zu einer letalen Schädigung des Kindes kam.

Fall Nr. 5 (J. Nr. 1329–54)

42jährige II-Para. *Anamnese:* 1942 gesundes Kind. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test von 1:16 in der 32. SSW auf 1:64 in der 39. SSW ansteigend. Spontangeburt in der 39. SSW. Kind (♀, 1750 g, 43 cm) totgeboren. Sektionsbefund: Hydrops foetus: sanguinolente Flüssigkeit in den Körperhöhlen. Fragliche Erythroblastose der Leber. Leichte ikterische Verfärbung der Haut. Placenta 600 g, histologisch unauffällig.

Fall Nr. 6 (J. Nr. 1258–53)

36jährige III-Para. *Anamnese:* 1949 gesundes Kind. 1951 normale Geburt, Kind 5 Tage post partum an M. h. n. gestorben. *Jetzige Gravidität:* Hydramnion. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 21. SSW 1:128, 24., 25. und 28. SSW 1:512, 38. SSW 1:2048–1:4096. Sectio caesarea in der 38. SSW. Kind (♂, 3510 g, 52,5 cm) 30 Minuten post partum gestorben. Sektionsbefund: Hydrops foetus et placentae. Starke Hyperplasie von Leber und Milz. Placenta 1300 g, histologisch unauffällig.

4. Überlebendes Kind bei hohem Rh-Antikörpertiter im mütterlichen Serum

Daß aber auch bei hohem Rh-Antikörpertiter im mütterlichen Serum überlebende Kinde geboren werden können, zeigen die beiden folgenden Fälle.

Fall Nr. 7 (J. Nr. 2590–55)

34jährige III-Para. *Anamnese:* 1946 Abort Mens II–III. 1950 Rh-bedingter intrauteriner Fruchttod. Rh-Antikörpertiter im mütterlichen Serum 1:8. 1951 Extrauteringravidität. 1953 Sectio caesarea, Kind nach Austauschtransfusion gesund. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 21. SSW 1:32, 27. SSW 1:128, 32. SSW 1:256, 36. SSW 1:128, 38. SSW 1:512. Sectio caesarea in der 38. SSW. Kind (♀, 2980 g, 45,5 cm) lebensfrisch, Hämoglobin 21,6 g%, Erythrocyten 5,08 Mio./mm³, Serumbilirubin 8,13 mg%; nach 1 Austauschtransfusion gesund.

Fall Nr. 8 (J. Nr. 284–57)

38jährige II-Para. *Anamnese: 1951* gesundes, Rh-positives Kind. Im Anschluß an diese Geburt wegen atonischer Blutung Bluttransfusion. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 27. und 32. SSW 1:32, 34., 38. und 39. SSW 1:128. Spontangeburt in der 39. SSW. Kind (♀, 3750 g, 50,5 cm) lebensfrisch, Hämoglobin 23,2 g%, Erythrocyten 4,89 Mio./mm³, Serumbilirubin 7,96 mg%; nach 1 Austauschtransfusion gesund.

5. Totes Kind bei niedrigem Rh-Antikörpertiter im mütterlichen Serum

Auch bei einem niedrigen Rh-Antikörpertiter sind schwerste Schädigungen des Kindes möglich. Die Fälle Nr. 9 und Nr. 10 beschreiben Rhesusschwangerschaften, welche trotz einem Titer von nur 1:8 einen letalen Ausgang nahmen.

Fall Nr. 9 (J. Nr. 2899–53)

32jährige IV-Para. *Anamnese:* 1946 und 1947 je 1 gesundes Kind. 1950 Geburt durch Extraktion, Kind nach Austauschtransfusion gesund. *Jetzige Gravidität:* Verlauf unauffällig. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test in der 29. SSW 1:4–1:8. Geburt nach Einleitung in der 30. SSW. Kind (♂, 670 g, 32 cm) tot-

geboren. Sektionsbefund: Maceration 2.–3. Grades. Schwere allgemeine Erweichung der inneren Organe. Atelektase der Lungen. Placenta histologisch unauffällig.

Fall Nr. 10 (J. Nr. 3496–61)

34jährige V-Para. *Anamnese:* 1955, 1956, 1958 und 1959 je 1 gesundes Kind. *Jetzige Gravidität:* Hydramnion. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 31. SSW 1:4, 32. SSW 1:4–1:8. Spontangeburt in der 41. SSW. Kind (♂, 3230 g, 42,5 cm) 15 Minuten post partum gestorben. Sektionsbefund: Hydrops foetus et placentae: Ascites und Hydropericard. Hyperplasie und histologisch gesicherte Erythroblastose von Leber und Milz. Placenta 1430 g, Quellung des Nabelschnurstromas.

6. Beispiele von Fällen, bei denen ein aktiveres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen den letalen Ausgang vielleicht verhindert hätte

Mit der spektrophotometrischen Fruchtwasseranalyse, welche in Kapitel III dieser Arbeit noch ausführlich besprochen werden wird, ist es möglich, die Gefahr einer letalen Schädigung des Kindes rechtzeitig zu erkennen. Bei den drei folgenden Fällen, welche mit einem toten Kind geendigt hatten, waren die Mütter während der Schwangerschaft regelmäßig an unserer Klinik kontrolliert worden. Es ist anzunehmen, daß mit einer Spektralanalyse des Fruchtwassers die letale Gefährdung des Kindes hätte erkannt werden können, was eine rechtzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch Einleitung oder Sectio caesarea ermöglicht hätte.

Fall Nr. 11 (J. Nr. 1069–58)

29jährige II-Para. *Anamnese:* 1954 normale Geburt, Kind nach Austauschtransfusion gesund. *Jetzige Gravidität:* Schwangerschaftskontrollen an der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik Basel in der 28., 33. und 35. SSW. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test in der 29., 33., 35. und 36. SSW gleichbleibend 1:32. Spontangeburt in der 36. SSW. Kind (♂, 3090 g, 46,5 cm) weißasphyktisch, stirbt 10 Minuten post partum. Sektionsbefund: Hydrops foetus et placentae. Hyperplasie von Leber und Milz. Placenta 1150 g, histologisch unauffällig.

Fall Nr. 12 (J. Nr. 901–60)

40jährige III-Para. *Anamnese:* 1956 gesundes Kind. 1957 normale Geburt, Kind nach 3 Austauschtransfusionen gesund. *Jetzige Gravidität:* Schwangerschaftskontrollen an der Universitäts-Frauenklinik Basel in der 25., 31., 34. und 37. SSW. Bei den ersten 3 Kontrollen Herztöne deutlich hörbar, bei der letzten Kontrolle keine Herztöne mehr feststellbar. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 25. SSW 1:16, 31. SSW 1:32, 35. SSW 1:16 und 38. SSW 1:32. Spontangeburt in der 38. SSW. Kind (♀, 3400 g, 53 cm) totgeboren. Sektionsbefund: Hydrops foetus et placentae. Hyperplasie von Leber und Milz. Maceration 2.–3. Grades. Placenta 1170 g, histologisch unauffällig.

Fall Nr. 13 (J. Nr. 845–61)

25jährige IV-Para. *Anamnese:* 1955 Sectio caesarea nach erfolglosem Forcepsversuch, Kind 1½ Stunden post partum wahrscheinlich an Asphyxie gestorben. 1955 Abort Mens IV. 1958 und 1959 je 1 Rh-positives Kind mit positivem direktem Coombs-Test; beide Kinder nach Austauschtransfusionen gesund. *Jetzige Gravidität:* Schwangerschaftskontrollen an der Universitäts-Frauenklinik Basel in der 35. und 37. SSW. Rh-Antikörpertiter im Serumalbumin-Test: 36. SSW 1:16, 38. SSW 1:32. Sectio caesarea in der 38. SSW wegen absinkenden Herztönen. Kind (♂, 3050 g, 47 cm) weißasphyktisch und ikterisch, stirbt 2 Stunden post partum ohne Austauschtransfusion. Sektionsbefund: Hydrops foetus und Ikterus gravis. Hyperplasie von Leber und Milz. Placenta 700 g, histologisch unauffällig.

III. DIE FRUCHTWASSERANALYSE

Wie anhand der Rhesusfälle der Universitäts-Frauenklinik Basel gezeigt worden ist, geben zwar die Anamnese und die Höhe des Antikörpertiters der Mutter einen Aufschluß darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein intrauterin oder post partum absterbendes Kind zu erwarten ist, doch kann auf Grund dieser beiden Kriterien nicht beurteilt werden, wie stark ein Kind während einer Rh-inkompatiblen Schwangerschaft im Einzelfall tatsächlich geschädigt ist. Auf der Suche nach einem zuverläßigen diagnostischen Verfahren zur Beurteilung der kindlichen Gefährdung in utero wies zuerst *Bevis* (2–5) auf die Bedeutung der Untersuchung des Fruchtwassers hin. Seither haben zahlreiche Autoren nach verschiedenen Methoden die Amnionflüssigkeit untersucht (10–12, 19, 21–23, 29, 36, 38, 47–49).

Es hat sich gezeigt, daß die Ergebnisse der *spektrophotometrischen Fruchtwasseranalyse* die engste Übereinstimmung mit der fetalen Gefährdung aufweisen. Die bloße quantitative chemische Bestimmung des Bilirubins in der Amnionflüssigkeit ergab weit weniger bindende Zusammenhänge (19). Die Spektralanalyse erfaßt nicht nur das Bilirubin, sondern noch andere Abbauprodukte des Hämoglobins. Über die Frage, wie diese Stoffe ins Fruchtwasser gelangen, besteht keine einheitliche Auffassung. *Freda* (12) nimmt an, daß sie durch die Nieren ausgeschieden werden, während *Walker, Fairweather und Jones* (49) glauben, daß sie durch die Mucosa des Respirations- oder oberen Verdauungstraktes in die Amnionhöhle übertreten.

Freda (12) geht bei der Fruchtwasseranalyse folgendermaßen vor: Vor der ersten Punktion wird der Sitz der Placenta entweder mit Hilfe von radioaktiven Isotopen[1] oder thermographisch[2] abgeklärt. Damit vermeidet man das Risiko, die Placenta zu durchstoßen und dabei an ihrer Unterfläche ein großes fetales Gefäß zu verletzen. Die Punktion der Amnionhöhle erfolgt mit einer durch die Bauchdecken und die Uteruswand vorgestoßenen Nadel. 5 ml Fruchtwasser werden aspiriert, sofort zentrifugiert und anschließend filtriert. Dann wird unverzüglich das Absorptionsspektrogramm dieses Filtrates aufgenommen. Ergeben sich zwischen Fruchtwasserentnahme und Spektralanalyse zeitliche Verzögerungen, so muß die Probe vor Licht geschützt im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Das Absorptionsspektrogramm eines normalen Fruchtwassers stellt im Bereich von 300—800 mμ eine mit abnehmender Wellenlänge gleichmäßig ansteigende Kurve dar. Sind im Fruchtwasser Bilirubin und andere Abbauprodukte des Hämoglobins in einer größeren als der normalen Konzentration vorhanden, so tritt zwischen 375 mμ und 525 mμ ein Absorptionsband auf, welches umso mehr nach der Richtung der vermehrten optischen Dichte abweicht, je größer die Konzentration dieser Stoffe ist. Der

1 Diese Methode beruht auf der Tatsache, daß nach Injektion von ^{131}J – oder ^{132}J-markiertem Humanserumalbumin im Bereich der Placenta eine erhöhte Emission von γ-Strahlung meßbar ist (8,45).

2 Bei diesem Verfahren wird die im Vergleich zum übrigen Adomen über der Placenta vermehrte Infrarot-Strahlung mit einem hochempfindlichen Meßgerät registriert (51).

höchste Punkt des auf die Normalkurve aufgesetzten Gipfelwertes liegt bei 450 mμ. Mißt man nun bei dieser Wellenlänge die Differenz der optischen Dichte zwischen dem tatsächlichen Kurvenverlauf und demjenigen, der bei einer normalen Fruchtwasserprobe zu erwarten gewesen wäre, so erhält man Werte, welche einen direkten Aufschluß über den Zustand des Kindes in utero geben. Die Methode eignet sich in erster Linie dazu, einen drohenden intrauterinen Fruchttod rechtzeitig zu erkennen. Verschiedene Autoren haben aber auch versucht, auf diese Weise das kindliche Hämoglobin und die Zahl der erforderlichen Austauschtransfusionen bei der Geburt vorauszusagen (23, 38, 47, 48).

Walker und Jennison (48) konnten mit der spektrophotometrischen Bestimmung des Bilirubins im Fruchtwasser das Ausmaß der kindlichen Schädigung bei 91 % aller ihrer Rhesusfälle richtig diagnostizieren. War der Vater sicher homozygot und wurde die Fruchtwasserentnahme vor der 35. Schwangerschaftswoche durchgeführt, so fielen sogar 98,6 % der gestellten Prognosen richtig aus.

Liley (24) vermochte durch eine systematische Anwendung der selektiven Schwangerschaftsbeendigung auf Grund der Resultate der Fruchtwasseranalyse die perinatale Mortalität der Rhesusfälle von 22 % (1957—1958) auf 9 % (1962) zu senken. Er ist der Ansicht, daß damit die Möglichkeiten dieses Vorgehens weitgehend erschöpft sind und sich keine weitere Senkung der Sterblichkeit erreichen läßt, ohne daß der Fetus bereits in utero behandelt wird. 1963 gelang es *Liley* (24) als erstem, mit Erfolg eine intraperitoneale Bluttransfusion in utero durchzuführen. Die Blutinjektion erfolgte mit einer Nadel, welche durch die Bauchdecken der Mutter und die Uteruswand hindurch bis in den kindlichen Bauchraum vorgestoßen wurde. Das Kind, welches ohne diese Behandlung mit größter Wahrscheinlichkeit gestorben wäre, überlebte.

Queenan und Douglas (37) berichten über 7 Fälle, bei welchen sie nach dem gleichen Prinzip vorgingen. Um eine Verletzung der kindlichen Abdominalorgane zu vermeiden, entfernten sie die Nadel sofort wieder, nachdem sie durch diese einen feinen Drain in den kindlichen Peritonealraum eingeführt hatten. Von den 7 behandelten Kindern überlebten 3, während weitere 3 intra-

uterin abstarben. 1 Kind war zur Zeit der Berichterstattung noch nicht geboren.

Um möglichst komplikationslos wiederholte intraperitoneale Bluttransfusionen durchführen zu können, eröffneten *Adamsons et al.* (1) den Uterus operativ und implantierten einen Katheter in die kindliche Bauchhöhle. Von den 4 nach dieser Methode behandelten Kindern überlebte jedoch keines.

Es wurde auch der Versuch unternommen, über das kindliche Gefäßsystem eine intrauterine Austauschtransfusion zu machen. *Freda und Adamsons* (11) berichten über ein Kind, bei welchem auf Grund der Spektralanalyse des Fruchtwassers in der 28. Schwangerschaftswoche mit dem intrauterinen Fruchttod innerhalb von 2 Wochen gerechnet werden mußte. Die beiden Autoren legten nach operativer Eröffnung des Uterus und der Eihäute die kindliche A. femoralis frei und führten durch diese eine Austauschtransfusion durch. Diese wurde vom Kind zwar gut ertragen, doch trat 2 Tage später die Spontangeburt ein. Das Neugeborene (800 g) starb kurz nach der Geburt infolge respiratorischer Insuffizienz.

Eine andere Methode der Fruchtwasseruntersuchung ist die 1962 von *Saling* eingeführte *Amnioskopie* (39,42). Beim Amnioskop handelt es sich um ein speziell konstruiertes Endoskop, welches durch den Zervikalkanal eingeführt und bis an den unteren Eipol vorgeschoben wird. Es ermöglicht eine direkte Sichtbeurteilung der Fruchtwasserfarbe. Bei einer Rh-Erythroblastose des Feten wird das Fruchtwasser durch die darin enthaltenen Gallenfarbstoffe gelblich verfärbt (39). Zeigt sich anläßlich einer Amnioskopie dieser Befund, so muß nach Saling die Blase unverzüglich gesprengt und das kindliche Kapillarblut untersucht werden (42). Die Mikroblutentnahme erfolgt mittels einer feinen Stichinzision aus den Coriumgefäßen der Haut des vorangehenden Teiles (40). In dem so gewonnenen Blut werden das pH und die O_2-Sättigung oder O_2-Spannung bestimmt. Diese Werte lassen erkennen, ob eine fetale Azidose vorliegt (41). Wie gezeigt werden konnte (20,41), ist das intrauterin bestimmte Blut-pH ein sehr guter Indikator für die Asphyxiegefährdung des Kindes. In der Mikroblutprobe können zudem die bei Rhesuskindern wichtigen serologischen und hämatologischen Untersuchungen schon vor

der Geburt ausgeführt werden. Dies ermöglicht Austauschtransfusionen unmittelbar im Anschluß an die Geburt. Da es nach einer Amnioskopie auch ohne Blasensprengung oft zum spontanen Geburtsbeginn kommt (39), führt *Saling* diese Untersuchung auch bei starkem Verdacht auf eine Rhesusschädigung des Kindes frühestens von der 35. Schwangerschaftswoche an durch. Vor diesem Zeitpunkt ist nach seiner Ansicht die transabdominale Fruchtwasserpunktion mit anschließender Spektralanalyse der Amnioskopie überlegen (42).

An dieser Stelle müssen auch die Arbeiten von *McCarthy und Pennington* (26,27) erwähnt werden, welche die Choriongonadotropin (HCG) — Konzentration im Fruchtwasser und im mütterlichen Serum bei rhesusinkompatiblen Schwangerschaften untersuchten. Dabei zeigten sich zwischen der Gonadotropinkonzentration im Fruchtwasser und der kindlichen Rhesusschädigung keine verwertbaren Zusammenhänge. Im Serum der Muttter fanden sich zwar bei Hydrops des Kindes erhöhte Werte, doch erst zu einem Zeitpunkt, in welchem die hydropischen Veränderungen wohl bereits irreversibel waren.

IV. SENSIBILISIERUNGSPROPHYLAXE

Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, im Anschluß an eine bereits eingetretene Rh-Sensibilisierung der Mutter die schädigende Wirkung der Antikörper auf das Kind zu verhindern bezw. die weitere Antikörperproduktion abzustoppen. Die wichtigsten der dazu entwickelten Methoden beruhten auf den folgenden Überlegungen:

1. Konkurrenzierung der Rh-Antikörperbildung durch die Antikörperproduktion eines anderen, stärkeren Antigens (Typhus- oder Pertussisvakzine).
2. Bindung der Rh-Antikörper an ein eiweißfreies Hapten aus Rh-positiven Erythrocyten.
3. Erschöpfung des reticulo-endothelialen Systems als Bildungsort der Rh-Antikörper durch wiederholte Injektionen von Rh-positivem Blut.

4. Verhinderung der Antikörperbeladung und der Agglutination der Erythrocyten mit Resochin.
5. Senkung des Antikörpertiters durch wiederholte große Bluttransfusionen bei der Mutter.
6. Hemmung der Eigenproduktion der Gamma-Globuline, zu denen auch die Rh-Antikörper gehören, durch Injektion von fremden Gamma-Globulinen.
7. Hemmung der Rh-Antikörperbildung durch das Zytostaticum TEM.

Alle diese Versuche erwiesen sich jedoch zur Prophylaxe des rhesusbedingten Morbus hämolyticus neonatorum als nutzlos.

8. Nach *Preisler* (32—34) hat einzig die rechtzeitige Behandlung mit Cortison (1000 mg Depot-Cortison + 20 mg Depot-ACTH alle 10 bis 12 Tage ab der 13.—17. Schwangerschaftswoche) eine gewisse, wenn auch nicht befriedigende Wirkung.

Es scheint also zur Zeit noch nicht möglich, die kindliche Schädigung durch bereits vorhandene Antikörper mit befriedigendem Erfolg zu verhindern. Man suchte daher nach Mitteln, welche die Entstehung der Antikörper an sich verunmöglichen sollten. *Woodrow et al.* (50) konnten zeigen, daß ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der kindlichen Erythrocyten, welche in den mütterlichen Kreislauf übertreten, und der Bildung von anti-D-Antikörpern besteht, und zwar treten Rh-Antikörper umso häufiger auf, je größer die eingedrungene kindliche Blutmenge ist[1]. Auf Grund von experimentellen Untersuchungen an nulliparen, menopausierten Frauen konnte gezeigt werden, daß die Elimination von inkompatiblen kindlichen Erythrocyten durch Injektion von inkompletten anti-D-Antikörpern beschleunigt und damit die Antikörperbildung verhindert werden kann. Da *Woodrow* auf Grund seiner Untersuchungen zum Schluß kommt, daß der Blutübertritt vorwiegend bei der Geburt zustande kommt, gibt er in Fällen, bei welchen post partum hohe Anteile von kind-

1 Die kindlichen Erythrocyten wurden nach der Methode von *Kleihauer und Betke* (16,17) ausgezählt.

lichen Erythrocyten gefunden wurden, nach der Geburt bei der Mutter 5 ml $gamma_2$ - Globulin mit hohem anti - D - Gehalt (1:262 000 im indirekten Coombs-Test) intramuskulär. Er konnte damit bei einer Gruppe von 6 so behandelten Erstgebärenden jegliche Antikörperbildung verhindern. Bei einer nicht behandelten Kontrollreihe von 8 Primiparae dagegen traten in 3 Fällen Rh-Antikörper auf.

Auch *Schneider und Preisler* (43) behandelten 40 Mütter, welche eine rhesusinkompatible Schwangerschaft gehabt hatten, nach dem gleichen Prinzip. Von diesen Frauen bildete ebenfalls keine Rh-Antikörper.

Die Wirksamkeit dieser Sensibilisierungsprophylaxe kann natürlich erst dann als erwiesen gelten, wenn die später geborenen Kinder nicht an Morbus hämolyticus neonatorum erkranken und die Mütter auch während diesen Schwangerschaften keine Rh-Antikörper bilden.

In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, ob ein Durchstoßen der Placenta bei der transabdominalen Fruchtwasserpunktion zu einer Einschwemmung von kindlichen Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf und damit zu einer Zunahme der Rh-Antikörper führen könne. *Fairweather et al.* (10) sind der Ansicht, daß dies kaum oder gar nicht der Fall sei. *Queenan und Adams* (36) dagegen sahen nach einer Reihe von Fruchtwasserpunktionen, bei welchen fetales Blut aspiriert worden war, einen signifikanten Anstieg des Antikörpertiters.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den an der Universitäts-Frauenklinik Basel während der 10-Jahresperiode 1953—1962 beobachteten Rhesusfällen. Es wird das Schicksal von 170 Rh-positiven Kindern untersucht, deren Rh-negative Mütter während der Schwangerschaft Rh-Antikörper vom Typus anti-D gebildet hatten. Bei allen Kindern war der direkte Coombs-Test, soweit er ausgeführt werden konnte, positiv.

Von diesen 170 Kindern starben total 24, und zwar 13 (= 8 %) intrauterin und 11 (= 7 %) in den ersten 10 Tagen post partum. 146 Kinder (= 85 %) überlebten, davon 6 (= 3 %) ohne und 140(= 82 %) mit Austauschtransfusion.

Die 24 während der 10-Jahresperiode 1953—1962 rhesusbedingt gestorbenen Kinder stellen 0,06 % aller während derselben Zeitspanne geborenen Kinder dar.

Unter allen von 1953—1962 in graviditate, sub partu und in den ersten 10 Tagen post partum gestorbenen Kindern beträgt der Anteil der rhesusbedingten Todesfälle 2,3 %.

Zur Beurteilung der Prognose des Kindes bei vorhandener Rh-Konstellation und positivem Rh-Antikörpernachweis bei der Mutter stellt die geburtshilfliche Anamnese ein brauchbares Kriterium dar.

Der Antikörpertiter im mütterlichen Serum läßt sich am Einzelfall prognostisch nicht verwerten. Am Gesamtkrankengut resultiert indessen mit ansteigendem Antikörpertiter eine deutliche Zunahme der letalen Fälle.

Bei den lebendgeborenen Kindern treten rhesusbedingte Todesfälle erst bei einer Verminderung des Hämoglobinwertes unter 15g% bzw. bei einer Erythrocytenzahl von weniger als 5 Mio./mm³ auf. Die stärkere Gefährdung bei zunehmender Anämie konnte aber an unseren Fällen nicht schlüssig bewiesen werden.

Zwischen dem Serumbilirubinwert der lebendgeborenen Kinder post partum und ihrer Mortalität besteht kein Zusammenhang.

Die spektrophotometrische Untersuchung des Fruchtwassers erweist sich als zuverläßige Methode zur Beurteilung der kindlichen Rhesusschädigung im Einzelfall.

Als weitere Möglichkeit der Fruchtwasseruntersuchung wird die Amnioskopie nach *Saling* beschrieben.

Abschließend sind noch die Versuche zusammengestellt, welche zur Zeit im Gang sind, um die Rh-Sensibilisierung Rh-negativer Mütter im Anschluß an Rh-inkompatible Schwangerschaften zu verhindern.

LITERATURVERZEICHNIS

1. *Adamsons, K., Freda, V. J., James, L. S., Towell, M. E.:* Prenatal treatment of erythroblastosis fetalis. Pediatrics 35: 848–855, 1965.
2. *Bevis, D. C. A.:* Composition of liquor amnii in haemolytic disease of newborn. Lancet 2: 443, 1950.
3. *Bevis, D. C. A.:* The antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. Lancet 1: 395–398, 1952.
4. *Bevis, D. C. A.:* The composition of liquor amnii in haemolytic disease of the newborn. J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 60:224–251, 1953.
5. *Bevis, D. C. A.:* Blood pigments in haemolytic disease of the newborn. J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 63:68–75, 1956.
6. *Boggs, T. R., Moore, J., Fields, H., Israel, S. L.:* Early termination of pregnancy in Rh sensitization. Obst. & Gynec. 21:334–338, 1963.
7. *Da Rugna, D., Neuenschwander, F.:* Häufigkeit und Mortalität des Morbus hämolyticus neonatorum. Bibl. gynaec. fasc. 38, 169–176, 1966 (Karger, Basel/New York).
8. *Deckart, H., Pockrandt, H., Isenbruch, E.:* Erweiterung der Placenta praevia -Diagnostik durch Isotopenplacentographie mit ^{131}J- und ^{132}J- markiertem Humanserumalbumin. Zentralblatt für Gynäkologie (Leipzig) 40:1348–1356, 1965.
9. *Dique, J. C. A., Wrench, D. L.:* Erythroblastosis foetalis – a survey of three hundred and twenty-eight cases. J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 66:251–269, 1959.
10. *Fairweather, D. V. I., Murray, S., Parkin, D., Walker, W.:* Possible immunological implications of amniocentesis. Lancet 2:1190, 1963.
11. *Freda, V. J., Adamsons, K.:* Exchange transfusion in utero. Report of a case. Am. J. Obst. & Gynec. 89:817–821, 1964.
12. *Freda, V. J.:* The Rh problem in obstetrics and a new concept of its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid. Am. J. Obst. & Gynec. 92:341–374, 1965.
13. *Goplerud, C. P.:* Preterm delivery for sensitized Rh-negative mothers. J. A. M. A. 184:626–630, 1963.
14. *Holländer, L.:* Persönliche Mitteilung.

15. *Jacobs, W. M.:* Fetal survival rates in Rh-immunized gravidas: Correlation of antibody titers and past obstetric history. Obst. & Gynec. 19:806–807, 1962.

16. *Kleihauer, E., Braun, H., Betke, K.:* Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrocyten eines Blutausstrichs. Klin. Wchnschr. 35: 637–638, 1957.

17. *Kleihauer, E., Betke, K.:* Praktische Anwendung des Nachweises von HbF-haltigen Zellen in fixierten Blutausstrichen. Internist 1:292–295,, 1960.

18. *Koller, Th.:* Das Verhältnis der Rhesuskrankheit zur Neugeborenenmortalität. Gynaecologia 134:47–53, 1952.

19. *Kubli, F., Muralt, G. von:* Die antenatale Beurteilung der fetalen Gefährdung bei Morbus haemolyticus. Geburtsh. u. Frauenheilk. 24:930–944, 1964.

20. *Kubli, F., Berg, D.:* The early diagnosis of foetal distress. J. Obst. & Gynaec. Brit. Comm. 72:507–512, 1965.

21. *Kubli, F.:* Die antenatale Diagnose der fetalen Gefährdung bei Morbus haemolyticus. Bibl. haemat. 20:287–291, 1965.

22. *Lewis, F., Schulman, H., Hayashi, T.:* Spectrophotometric analysis of amniotic fluid in erythroblastosis fetalis. J. A. M. A. 190: 195–198, 1964.

23. *Liley, A. W.:* Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. Am. J. Obst. & Gynec. 82: 1359–1370, 1961.

24. *Liley, A. W.:* Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. Brit. med. J. 2:1107–1108, 1963.

25. *Maroni, E.:* Die Fälle von rhesusbedingtem Morbus haemolyticus neonatorum (M. h. n.) der Zürcher Universitäts-Frauenklinik von 1951–1960. Diss., Zürich, 1964.

26. *Mc Carthy, C., Pennington, G. W.:* Maternal chorionic gonadotropin concentration as an aid to the antenatal prediction of hemolytic disease of newborn infant. Am. J. Obst. & Gynec. 89:1069–1073, 1964.

27. *Mc Carthy, C., Pennington, G. W.:* Immunological determination of chorionic gonadotropin in liquor amnii and its application in Rh- incompatibility. Am. J. Obst. & Gynec. 89:1074–1077, 1964.

28. *Mc Elin, T. W., Buckingham, J. C., Danforth, D. N.:* The outcome and treatment of Rh-sensitized pregnancies. Am. J. Obst. & Gynec. 84:467–476, 1962.

29. *Misenheimer, H. R.:* Amniotic fluid analysis in prenatal diagnosis of erythroblastosis fetalis. Obst. & Gynec. 23:485–493, 1964.

30. *Morley, G. W., Anderson, D. G., Forsythe, W. R.:* Rh antibody titer: Its values and limitations. Obst. & Gynec. 18: 294–299, 1961.

31. *Muralt, G. von, Hässig, A.:* Probleme des Morbus haemolyticus neonatorum. Ther. Umsch. 17:57–69, 1960.

32. *Preisler, O.:* Die Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum mit Cortison und ACTH. Zbl. Gynäk. 78:2056–2060, 1956.

33. *Preisler, O.:* Ist die langdauernde Cortisonbehandlung in der Schwangerschaft für das Kind schädlich? Zbl. Gynäk. 82:657–659, 1960.

34. *Preisler, O.:* Die Behandlung der Rh-Sensibilisierung in der Schwangerschaft. Ther. Umsch. 20:346–350, 1963.

35. *Preisler, O., Schneider, J.:* Versuche, die Sensibilisierung Rh-negativer Frauen durch antikörperhaltige Seren zu verhindern. Geburtsh. und Frauenheilk. 24:124–131, 1964.

36. *Queenan, J. T., Adams, D. W.:* Amniocentesis: A possible immunizing hazard. Obst. & Gynec. 24: 530–532, 1964.

37. *Queenan, J. T., Douglas, R. G.:* Intrauterine transfusion: A preliminary report. Obst. & Gynec. 25:308–321, 1965.

38. *Robertson, J. G.:* Examination of amniotic fluid in Rhesus isoimmunization. Brit. med. J. 2:147–151, 1964.

39. *Saling, E.:* Die Amnioskopie, ein neues Verfahren zum Erkennen von Gefahrenzuständen des Feten bei noch stehender Fruchtblase. Geburtsh. u. Frauenheilk. 22:830–845, 1962.

40. *Saling, E.:* Neues Vorgehen zur Untersuchung des Kindes unter der Geburt. Arch. Gynäk. 197:108–122, 1962.

41. *Saling, E.:* Mikroblutuntersuchungen am Feten. Zschr. Geburtsh. Gynäk. 162:56–75, 1964.

42. *Saling, E.:* Die Amnioskopie. Triangel 7:122–127, 1965 (Sandoz AG, Basel, Schweiz).

43. *Schneider, J., Preisler, O.:* Untersuchungen zur Verhinderung der Rh-Sensibilisierung unter der Geburt. Arch. Gynäk. 202:402–403, 1965.

44. *Sundal, A.:* Erythroblastosis foetalis. A survey of 491 consecutive cases of Rh-immunization in pregnancy. Part II. Liveborn affected by erythroblastosis foetalis. Acta Paediat. (Stockh.) 52:65–81, 1963.

45. *Swartz, D. P., Platt, M. A., Heagy, F. C.:* Radioisotope (J^{131}) studies of placental location and circulation. Am. J. Obst. & Gynec. 85:338–344, 1963.

46. *Tovey, G. H., Valaes, T.:* Prevention of stillbirth in Rh haemolytic disease. Lancet 2:521–524, 1959.

47. *Walker, A. H. C.:* Liquor amnii studies in the prediction of haemolytic disease of the newborn. Brit. med. J. 2:376–378, 1957.

48. *Walker, A. H. C., Jennison, R. F.:* Antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. Brit. med. J. 2:1152–1156, 1962.

49. *Walker, W., Fairweather, D. V. I., Jones, P.:* Examination of liquor amnii as a method of predicting severity of haemolytic disease of newborn. Brit. med. J. 2:141–147, 1964.

50. *Woodrow, J. C., Clarke, C. A., Donohoe, W. T. A., Finn, R., Mc Connell, R. B., Sheppard, P. M., Lehane, D., Russel, Shona H., Kulke, W., Durkin, Catherine M.:* Prevention of Rh-haemolytic disease: A third report. Brit. med. J. 1:279–283, 1965.

51. *Young, R. J.:* Application of thermography to the problem of placental localization: Preliminary communication. Brit. med. J. 2:978–981, 1964.

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 1. April 1938 in Baden geboren, wo ich während neun Jahren die Gemeinde- und Bezirksschule besuchte. Anschließend trat ich an die Kantonsschule Aarau über, wo ich im Frühling 1958 die Eidg. Maturität Typus B bestand.
Mein Medizinstudium absolvierte ich mit Ausnahme eines einzigen Semesters, welches ich im Sommer 1962 an der Faculté de Médecine der Universität Paris belegte, in Zürich. Ich begann es im Frühling 1958 und schloß es im Frühjahr 1965 mit dem Staatsexamen ab.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Prof. Dr. Th. Koller, der auch ihre Entstehung überwachte. Ich möchte Herrn Prof. Koller für die Überlassung des Themas bestens danken. Meinen ganz besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle auch Herrn P.-D. Dr. D. Da Rugna aussprechen, der die Entstehung meiner Dissertation mit lebhaftem Interesse förderte.